

4/23/20

009637855

WPI Acc No: 1993-331404/199342

XRAM Acc No: C93-146786

Prepn. of 3-((R)-1-(substd. oxycarbonyloxy)ethyl)-4-substd.-2-azetidinone - by reacting hydroxyethyl-substd. azetidinone and haloformate, in presence of pyridine@, for use as intermediates for penem type antibacterial agents

Patent Assignee: TAKEDA CHEM IND LTD (TAKE )

Number of Countries: 001 Number of Patents: 001

Abstract (Basic): JP 5239020 A

Prepn. of 3-((R)-1-substd. oxycarbonyloxy)ethyl)-4-substd. -2-azetidinone comprises reacting 3-((R)-1-hydroxyethyl)-4, -substd. -2-azetidinone and haloformate in presence of pyridine and cpd. of formula (I). (R = lower alkyl; n = 1-3).

Organic solvents are pref. used in the prepn.. The organic solvents are ethers or esters. The n is 2 or 3. R is substd. on 2- or 6- carbon. The R is methyl. Cpd. (I) is 2,6-lutidine. Cpd. (I) is 2,4,6-collidine.

USE/ADVANTAGE - As intermediates for carbapenem and penem type antibacterial agents. The method gives 81-96%.

In an example, (3R,4R)-4-acetoxy-3-((R)-1-hydroxyethyl)-2-azetidinone (5.19g) was dissolved in dry THF (120 ml), and 2,6-lutidine (6.99 ml) and pyridine (0.48 ml) were added, the allyl chloroformate (3.18 ml) was added and stirred at 30 deg.C.. Every 1h allyl chloroformate (3.18 ml) was added three times, then the reaction mixt. was stirred at 30 deg.C. for 2hr.. To the residue given by evapn. ethyl acetate (200 ml) and 1N HCl (50 ml) were added and stirred. The organic layer was sepd. and washed with satd. copper sulphate then satd. aq. sodium chloride, and dried with magnesium sulphuric anhydride. The residue given by evapn. was purified by silica gel column chromatography (silica gel, 140g; ethyl acetate: hexane = 1:2) to give (3R,4R)-4-acetoxy-3-((R)-1-allyl oxycarbonyloxy)ethyl)-2-azetidinone as pale yellow oil (6.95f, 90% yield). IR(Neat): 2980, 1790, 1750 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) delta: 1.46 (3H, d, J=6.2Hz), 2.12 (3H, s), 3.37 (1H, dd, J=1-4, 6.8Hz), 4.6-4.7 (2H, m), 5.12 (1H, dq, J=6.8, 6.2Hz), 5.29 (1H, dq, J=10.4, 1.4Hz), 5.36 (1H, dq, J=17.4, 1.4Hz), 5.35 (1H, d, J=1.4Hz), 5.94 (1H, ddt, J=10.4, 17.4, 5.8Hz), 6.53 (1H, brs).

Dwg.0/0

Title Terms: PREPARATION; SUBSTITUTE; OXY; CARBONYLOXY; ETHYL; SUBSTITUTE; AZETIDINONE; REACT; HYDROXYETHYL; SUBSTITUTE; AZETIDINONE; HALOFORMATE; PRESENCE; PYRIDINE; INTERMEDIATE; PENEM; TYPE; ANTIBACTERIAL; AGENT

Derwent Class: B03

International Patent Class (Main): C07D-205/08

International Patent Class (Additional): B01J-031/02; C07B-061/00

(19)日本国特許庁(JP)

## (12) 公開特許公報(A)

(11)特許出願公開番号

特開平5-239020

(43)公開日 平成5年(1993)9月17日

(51)Int.Cl. <sup>5</sup>	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
C 0 7 D 205/08				
B 0 1 J 31/02	1 0 2			
// C 0 7 B 61/00	3 0 0	7019-4C	C 0 7 D 205/ 08	P

審査請求 未請求 請求項の数8(全 9 頁)

(21)出願番号	特願平4-344959	(71)出願人	000002934 武田薬品工業株式会社 大阪府大阪市中央区道修町四丁目1番1号
(22)出願日	平成4年(1992)12月25日	(72)発明者	千代 道行 大阪府吹田市千里山西4丁目37番1-1505号
(31)優先権主張番号	特願平3-347194	(72)発明者	永井 克典 兵庫県西宮市高須町1丁目1番6-402号
(32)優先日	平3(1991)12月27日	(72)発明者	岡本 成羽 大阪府大阪市阿倍野区三名町1丁目8番7号
(33)優先権主張国	日本(JP)	(74)代理人	弁理士 岩田 弘 (外5名)

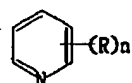
(54)【発明の名称】 3-[(R)-1-(置換オキシカルボニルオキシ)エチル]-4-置換-2-アゼチジノンの

(57)【要約】 製造法

【目的】カルバペネム系およびペネム系抗菌剤の合成中間体の製造法の提供。

【構成】3-[(R)-1-ヒドロキシエチル]-4-置換-2-アゼチジノンとハロギ酸エステルとを、ピリジンと式

【化1】



[1]

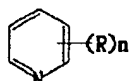
【式中、Rは低級アルキル基を、nは1ないし3の整数を示す。】で表わされる化合物の1または2種以上との存在下で反応させることを特徴とする3-[(R)-1-(置換オキシカルボニルオキシ)エチル]-4-置換-2-アゼチジノンの製造法。

【効果】目的物を高収率で得られる。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 3-[(R)-1-ヒドロキシエチル]-4-置換-2-アゼチジノンとハロギ酸エステルとを、ピリジンと式

【化1】



【1】

【式中、Rは低級アルキル基を、nは1ないし3の整数を示す。】で表わされる化合物の1または2種以上との存在下に反応させることを特徴とする、3-[(R)-1-(置換オキシカルボニルオキシ)エチル]-4-置換-2-アゼチジノンの製造法。

【請求項2】有機溶媒を用いることを特徴とする請求項1記載の製造法。

【請求項3】有機溶媒がエーテル系またはエステル系溶媒である請求項2記載の製造法。

【請求項4】nが2または3である請求項1ないし3記載の製造法。

【請求項5】Rが2位および6位に置換している請求項4記載の製造法。

【請求項6】Rがメチル基である請求項1ないし5記載の製造法。

【請求項7】ピリジンと2,6-ルチジンの存在下に反応させることを特徴とする請求項3記載の製造法。

【請求項8】ピリジンと2,4,6-コリジンの存在下に反応させることを特徴とする請求項3記載の製造法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

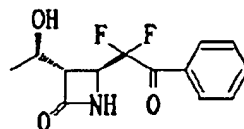
【産業上の利用分野】本発明はカルバペネムおよびベネム系抗菌剤の合成中間体として有用な3-[(R)-1-(置換オキシカルボニルオキシ)エチル]-4-置換-2-アゼチジノンの製造法に関する。

【0002】

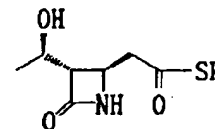
【従来の技術】イミペネムに代表されるように6-[(R)-1-ヒドロキシエチル]カルバペネム化合物は強い抗菌活性と広い抗菌スペクトルを有し注目を集めている。しかし、このヒドロキシル基は合成過程において保護されていることが好ましいが、カルバペネム骨格が化学的に不安定なため合成過程で用いられる保護基の種類は限られている。現在、該ヒドロキシル基の好まし

い保護基としてアリルオキシカルボニル基、p-ニトロベンジルオキシカルボニル基等の置換アルコキシカルボニル基がよく用いられている。しかしながら、例えばカルバペネム化合物の中間体(A)の場合、選択的O-アリルオキシカルボニル化は成功せずO-アリルオキシカルボニル体とN-アリルオキシカルボニル体の両方が生成するため、選択的にO-アリルオキシカルボニル体を得るには1位のNH基を保護する必要があると報告されている[ヘテロサイクルズ(Heterocycles)25巻221頁(1987)]。また、化合物(B)をジクロロメタン溶媒中、4-ジメチルアミノピリジン存在下でクロロギ酸p-ニトロベンジルを用いてO-(p-ニトロベンジル)オキシカルボニル化反応を行なった場合、O-(p-ニトロベンジル)オキシカルボニル体の収率は70%以下であり[ブリテイン オブ ザ ケミカル ソサイアイティ オブ ジャパン(Bulletin of the Chemical Society of Japan)59巻1363頁(1986)およびテトラヘドロン レターズ(Tetrahedron Letters)25巻2793頁(1984)]、満足できる結果ではなかった。

【化2】



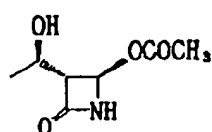
(A)



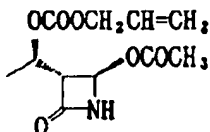
(B)

さらにカルバペネムの合成中間体として重要な化合物(C)をブリテイン オブ ザ ケミカル ソサイアイティ オブ ジャパン(Bulletin of the Chemical Society of Japan)59巻1363頁(1986)に準じてジクロロメタン溶媒中、4-ジメチルアミノピリジン存在下でクロロギ酸アリルと反応させたところ、目的のO-アリルオキシカルボニル体(D)は僅かしか生成せず、N-アリルオキシカルボニル体(E)およびN,O-ビス(アリルオキシカルボニル)体(F)が主に生成し、さらにこれら化合物の分離に手間がかかるという結果が得られた。そこで、簡便でかつ選択的にO-アリルオキシカルボニル体が高収率で得られる方法の開発が望まれている。

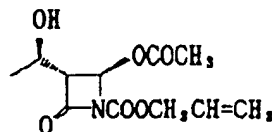
【化3】



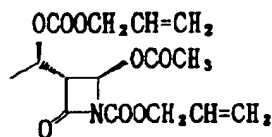
(C)



(D)



(E)



(F)

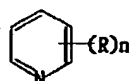
【0003】

【発明が解決しようとする課題】本発明の目的は、3-[(R)-1-ヒドロキシエチル]-4-置換-2-アゼチジノンから、カルバペネムおよびペネム系抗菌剤の合成中間体として有用なO-置換オキシカルボニル体、すなわち3-[(R)-1-(置換オキシカルボニルオキシ)エチル]-4-置換-2-アゼチジンを簡便でかつ選択的に高収率で得る方法を提供することにある。

【0004】

【課題を解決するための手段】本発明者らは、上記事情に鑑み、3-[(R)-1-ヒドロキシエチル]-4-置換-2-アゼチジノンの簡便で選択的なO-置換アルコキシカルボニル化の方法について種々検討した。その結果、ある種の溶媒中、脱ハロゲン化剤用の塩基としてピリジンを使用すると選択的にO-置換アルコキシカルボニル化が進行することを見いだした。しかし、塩基としてピリジンだけを使用した場合、置換アルコキシカルボニル化剤が分解しやすく、大量の反応剤が必要であるという欠点を有していた。そこで更に鋭意研究を積み重ねた結果、3-[(R)-1-ヒドロキシエチル]-4-置換-2-アゼチジノンのハロゲン酸エステルによるO-置換オキシカルボニル化反応をピリジンと式

【化4】



[I]

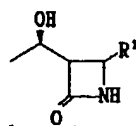
【式中、Rは低級アルキル基を、nは1ないし3の整数を示す。】で表わされる塩基の1または2種以上との存在下で行なうことにより、予想外にも上記欠点がなく、選択的に高収率でO-置換オキシカルボニル体が得られることを見出し、これに基づいて本発明を完成した。すなわち、本発明は

(1) 3-[(R)-1-ヒドロキシエチル]-4-置換-2-アゼチジノンとハロゲン酸エステルとを、ピリジンと化合物[I]の1または2種以上との存在下で反応させることを特徴とする、3-[(R)-1-(置換オキシカルボニルオキシ)エチル]-4-置換-2-ア

ゼチジノンの製造法、(2) 有機溶媒を用いることを特徴とする上記(1)記載の製造法、(3) 有機溶媒がエーテル系またはエステル系溶媒である上記(2)記載の製造法、(4) nが2または3である上記(1)ないし(3)記載の製造法、(5) Rが2位および6位に置換している上記(4)記載の製造法、(6) Rがメチル基である上記(1)ないし(5)記載の製造法、(7) ピリジンと2,6-ルチジンの存在下に反応させることを特徴とする上記(3)記載の製造法、(8) ピリジンと2,4,6-コリジンの存在下に反応させることを特徴とする上記(3)記載の製造法に関するものである。

【0005】本発明の3-[(R)-1-(置換オキシカルボニルオキシ)エチル]-4-置換-2-アゼチジノン製造方法において用いられる3-[(R)-1-ヒドロキシエチル]-4-置換-2-アゼチジノンは、4位に置換基として公知のアシル化剤との反応で何ら影響を受けない基を有する3-[(R)-1-ヒドロキシエチル]-2-アゼチジノンであれば何れのものでもよい。例えば、式

【化5】



[II]

【式中、R<sup>1</sup>は置換基を示す。】で表わされる化合物などが用いられる。R<sup>1</sup>で表わされる置換基としては、アシル化剤との反応で何ら影響を受けない基が用いられる。例えば、後述するハロゲン酸エステルとの反応で何ら影響を受けない基が用いられる。上記アシル化剤との反応で何ら影響を受けない基としては、例えば、炭素、窒素、酸素もしくは硫黄を介する基であってもよく、基中に例えばカルボキシル基、ヒドロキシ基、アミノ基、メルカプト基などのようなアシル化を受け得る基を有している場合、それらの基が保護されていてもよい。さらに詳しくは、R<sup>1</sup>は例えば

①置換基を有していてもよいアルキル基、アルケニル基、アルキニル基、シクロアルキル基または非芳香族複

素環基、

②式、  $-OCOR^3$

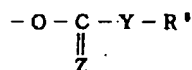
〔式中、 $R^3$ は置換基を有していてもよいアルキル基、アルケニル基、シクロアルキル基またはアリール基を示す〕で表わされる基、

③式、  $-S(O)_m-R^4$

〔式中、 $R^4$ は置換基を有していてもよいアルキル基、アルケニル基、シクロアルキル基またはアリール基を、 $m$ は0ないし3の整数を示す〕で表わされる基、

④式、

【化6】



〔式中、 $R^5$ は置換基を有していてもよいアルキル基、アルケニル基、シクロアルキル基、アリール基または複素環基を、 $Y$ は結合手、酸素原子または硫黄原子を、 $Z$ は酸素原子または硫黄原子を示す〕で表わされる基などが用いられる。

【0006】上記「置換基を有していてもよいアルキル基」の「アルキル基」としては、直鎖状または分枝状の低級アルキル基が好ましく、なかでもメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、tert-ブチルなどの $C_{1-6}$ アルキル基が好ましい。上記「置換基を有していてもよいアルケニル基」の「アルケニル基」としては、直鎖状または分枝状の低級アルケニル基が好ましく、なかでもビニル、アリル、イソプロペニル、2-メチル-1-プロペニルなどの $C_{1-6}$ アルケニル基が好ましい。上記「置換基を有していてもよいアルキニル基」の「アルキニル基」としては、直鎖状または分枝状の低級アルキニル基が好ましく、なかでもエチニル、1-プロピニル、2-プロピニルなどの $C_{1-6}$ アルキニル基が好ましい。上記「置換基を有していてもよいシクロアルキル基」の「シクロアルキル基」の好適の例としては、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチルなどの $C_{3-8}$ シクロアルキル基が用いられる。上記「置換基を有していてもよい非芳香族複素環基」の「非芳香族複素環基」としては、酸素、硫黄、窒素のヘテロ原子を、1ないし2個を含む5～7員環が好ましく、なかでもピラニル、チオピラニル、ピペリジル、ジチアニル、オキサチアニル、ピペラジニル、モルホリニル、ピロジニルなどが好ましい。上記「置換基を有していてもよいアリール基」の「アリール基」としては、フェニル、ナフチルなどが用いられる。上記「置換基を有していてもよい複素環基」の「複素環基」としては、例えば、酸素、硫黄、窒素のうち少なくとも1個のヘテロ原子をもつ芳香族複素環基、または飽和あるいは不飽和の非芳香族複素環基など用いられる。これらの複素環基としては、5ないし13員環のものが好ましい。芳香族複素環基としては、例

えばフリル、チエニル、ピロリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、トリアゾリル、チアジアゾリル、テトラゾリル、ピリジル、ピリダジニル、ピラジニル、イミダゾピリジル、イミダゾピリダジニルなどが、非芳香族複素環基としては、ピロリジル、ピペリジル、モルホリニル、ピペラジニル、ピラニル、チオピラニル、ジチアニル、オキサチアニルなどが用いられる。

【0007】上記のアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、非芳香族複素環基、複素環基が有していてもよい置換基としては、例えば保護されたアミノ基、モノあるいはジ低級アルキルアミノ基（例えば、ジメチルアミノなど）、アミジノ基、アシル基、カルバモイル基、モノあるいはジ低級アルキルカルバモイル基（例えば、メチルカルバモイルなど）、スルファモイル基、モノあるいはジ低級アルキルスルファモイル基（例えば、メチルスルファモイルなど）、カルボキシル基、低級アルコキシカルボニル基（例えば、メトキシカルボニルなど）、低級アルキルチオカルボニル基（例えば、メチルチオカルボニルなど）、アリールチオカルボニル基（例えば、フェニルチオカルボニルなど）、ヒドロキシル基、置換基を有していてもよい複素環チオカルボニル基（例えば、ピリジルチオカルボニルなど）、低級アルコキシ基（例えば、メトキシ、エトキシ、 $n$ -クロロポキシなど）、低級アルケニルオキシ基（例えば、ビニルオキシ、2-プロペニルオキシなど）、アリールオキシ基（例えば、フェノキシなど）、メルカプト基、低級アルキルチオ基（例えば、メチルチオ、エチルチオなど）、アリールチオ基（例えば、フェニルチオなど）、スルホ基、アジド基、カルボキシメチルカルボニル基、ハロゲン（フッ素、塩素、臭素、ヨウ素）、低級アルキル基（例えば、メチル、エチル、プロピルなど）、低級アルケニル基（例えば、ビニル、2-プロペニルなど）、低級アルキニル基（例えば、エチニル、プロパギルなど）、 $C_{3-8}$ シクロアルキル基（例えば、シクロプロピル、シクロブチルなど）、置換基を有していてもよい複素環基などが用いられる。置換基の数は1ないし3個である。置換基として用いられるアミノ基、ヒドロキシル基、カルボキシル基は公知の保護基によって保護されていてもよい。上記置換基を有していてもよい複素環基としては、例えば、上記「置換基を有していてもよい複素環基」で述べたものなどが用いられる。上記アミノ基、ヒドロキシ基およびカルボキシ基が有していてもよい保護基としては、置換基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルキル基（例えば、メチル、エチル、プロピルなど）、置換基を有していてもよいフェニル基、置換基を有していてもよい $C_{7-10}$ アラルキル基（例えば、ベンジル基など）、トリチル、シリルなどが用いられる。上記 $C_{1-6}$ アルキル基、フェニル基、 $C_{7-10}$ アラルキル基、トリチル、シリルが有していてもよい置換基

としては、ハロゲン原子（例えば、フルオロ、クロロ、ブromoなど）、 $C_{1-3}$ アルキル（例えば、メチル、エチル、 $n$ -プロピルなど）、 $C_{1-6}$ アルキルオキシ（例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシなど）、 $C_{1-6}$ アルキルカルボニル（例えば、ホルミル、メチルカルボニル、エチルカルボニルなど）、ニトロなどが用いられる。置換基の数は1ないし3個程度である。 $R^1$ で表わされる置換基のより好ましい例は、上記した①、②である。なかでも、①としては、式  

$$-CH(R^6)COOR^7$$

〔式中、 $R^6$ は低級アルキル基を、 $R^7$ は保護基を示す。〕で表わされる基などが好ましい。

【0008】 $R^6$ で表わされる低級アルキル基としては、メチル、エチル、プロピルなどの $C_{1-6}$ アルキルが用いられ、特にメチルが好ましい。 $R^7$ で表わされる保護基としては、例えば置換基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルキル（例えば、メチル、エチル、 $n$ -プロピル、 $i$ -プロピル、 $n$ -ブチル、 $tert$ -ブチルなど）、置換基を有していてもよい $C_{7-10}$ アラルキル（例えば、ベンジルなど）、置換基を有していてもよいフェニル、トリチル、シリル、ヒドリルなどが用いられる。これらの $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{7-10}$ アラルキル、フェニルが有していてもよい置換基としては、ハロゲン原子（例えば、フルオロ、クロロ、ブromoなど）、 $C_{1-6}$ アルキルオキシ（例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシなど）、 $C_{1-6}$ アルキルカルボニル（例えば、ホルミル、メチルカルボニル、エチルカルボニルなど）、ニトロなどが用いられる。置換基の数は1ないし3個程度である。なかでも、上記 $R^7$ で示されるカルボキシ基の保護基としては、例えばメチル、エチル、メトキシメチル、メトキシエトキシメチル、ベンジルオキシメチル、 $tert$ -ブチル、ベンジル、 $p$ -メトキシベンジル、 $p$ -ニトロベンジル、 $o$ -ニトロベンジル、ベンズヒドリル、トリチル、2,2,2-トリクロロエチル、2-トリメチルシリルエチル、アリル、トリメチルシリル、トリエチルシリル、 $tert$ -ブチルジメチルシリル、イソプロピルジメチルシリル、ジメチルフェニルシリル基などが好ましい。

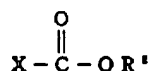
②としては、 $R^2$ が $C_{1-6}$ アルキルのものが好ましく、特にメチルがよい。上述した3-[(R)-1-ヒドロキシエチル]-4-置換-2-アゼチジノン<sup>1</sup>は、それ自体公知またはそれに準じる方法を用いて製造することができる。例えば、特開平01-254656、テトラヘドロン レターズ (Tetrahedron Letters), 26, 673 (1985), 同, 28, 507 (1987), 同, 28, 6625 (1987) などに記載の方法を用いて製造することができる。

【0009】上述した3-[(R)-1-ヒドロキシエチル]-4-置換-2-アゼチジノンを、化合物 [I] の1または2種以上の存在下で、ハロゲン酸エステルと反

応させることによって、3-[(R)-1-（置換オキシカルボニルオキシ）エチル]-4-置換-2-アゼチジノンを製造することができる。化合物 [I] 中、 $R$ で示される低級アルキル基としては、例えばメチル、エチル、プロピルなどの $C_{1-3}$ アルキル基などが用いられるが、特にメチルが好ましい。 $n$ は1ないし3の整数を表わすが、2または3が好ましい。化合物 [I] としては、例えばルチジン、コリジンなどが好ましい。特に $R$ が2位および6位に置換しているものが好ましく、とりわけ2,6-ルチジン、2,4,6-コリジンが好ましい。すなわち、本反応で用いられる塩基としては、ピリジンと2,6-ルチジン、ピリジンと2,4,6-コリジンの組み合わせが好ましい。化合物 [I] は、必要に応じて異種の化合物 [I] を2種以上混合して用いることができるが、1種のみで用いるのが好ましい。ピリジンと化合物 [I] との3-[(R)-1-ヒドロキシエチル]-4-置換-2-アゼチジノン1モルに対する使用量は、総量で通常1~10モル当量、好ましくは1~3モル当量である。例えば、3-[(R)-1-ヒドロキシエチル]-4-置換-2-アゼチジノン1モルに対して、ピリジンと2,6-ルチジンではそれぞれ通常0.01~0.8モル当量と1~10モル当量、好ましくは0.05~0.5モル当量と1~3モル当量を、ピリジンと2,4,6-コリジンではそれぞれ通常0.01~0.8モル当量と1~10モル当量、好ましくは0.05~0.5モル当量と1~3モル当量を用いる。

【0010】上記ハロゲン酸エステルとしては、ギ酸から誘導される公知の化合物であれば何れのものでも用いることができる。例えば、式

〔化7〕



〔式中、 $R^2$ は置換基を有していてもよいアルキル基を、 $X$ はハロゲン原子を示す。〕で表わされる化合物などが用いられる。 $R^2$ で表わされる「置換基を有していてもよいアルキル基」の「アルキル基」としては、例えばメチル、エチル、 $n$ -プロピル、 $n$ -ブチルなどの $C_{1-6}$ アルキルなどが用いられる。特に、メチル、エチルが好ましい。 $R^2$ で表わされる「置換基を有していてもよいアルキル基」の「置換基」としては、例えば、 $C_{1-6}$ アルキル基（例えば、メチル、エチル、 $n$ -プロピルなど）、 $C_{1-6}$ アルケニル基（例えば、ビニル、1-プロペニル、2-ブテニルなど）、 $C_{1-6}$ アルキニル基（例えば、エチニル、1-プロピニル、プロパルギルなど）、置換基を有していてもよいフェニル基、トリチル、シリルなどから選ばれる1ないし3個が用いられる。上記フェニル基が有していてもよい置換基としては、 $C_{1-6}$ アルキル基（例えば、メチル、エチル、 $n$ -プロピルなど）、ハロゲン原子（例えば、フルオロ、

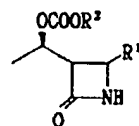
クロロ、ブロム、ヨードなど)、ニトロ基、シアノ基、 $C_{1-6}$ アルキルオキシ(例えば、メトキシ、エトキシプロポキシなど)、 $C_{1-6}$ アルキルカルボニル(例えば、アセチル、エチルカルボニル、プロピルカルボニルなど)などから選ばれる1ないし3個が用いられる。 $R^2$ の好ましい例として、例えばアリル、*p*-ニトロベンジル、*o*-ニトロベンジル、*p*-メトキシベンジル、ビス(4-メトキシフェニル)メチル、ジフェニルメチル、2,2,2-トリクロロエチル、2-トリメチルシリルエチル基などが用いられる。

【0011】Xで表わされるハロゲン原子としては、例えば、フルオロ、クロロ、ブromo、ヨードなどが用いられ、特にクロロが好ましい。上記ハロゲン酸エステルの使用量は、3-[(R)-1-ヒドロキシエチル]-4-置換-2-アゼチジノン1モルに対して通常1~10モル当量、好ましくは2~6モル当量である。反応温度は、3-[(R)-1-ヒドロキシエチル]-4-置換-2-アゼチジノン、化合物[I]の種類と量などの諸条件の違いによって異なるが、通常-20℃から100℃、好ましくは0から70℃である。反応時間は反応温度、原料化合物、化合物[I]の種類、量および溶媒等の諸条件の違いによって異なるが、通常10分から100時間、好ましくは30分から24時間である。

【0012】本発明の方法は、適当な反応溶媒中で進行させることができるが、なかでも有機溶媒を用いることによって、より高収率でかつ選択的に3-[(R)-1-(置換オキシカルボニルオキシ)エチル]-4-置換-2-アゼチジノンを得ることができる。上記有機溶媒としては、例えば、エーテル系溶媒(例えば、テトラヒドロフラン(以下、THFと略す)、ジオキサン、1,2-ジメトキシエタン、1,2-ジエトキシエタン、ジエチレングリコールジエチルエーテル、ジエチレングリコールジメチルエーテル、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテルなど)、エステル系溶媒(例えば、酢酸メチル、酢酸エチル、酢酸プロピル、酢酸ブチルなど)、炭化水素(例えば、ベンゼン、トルエン、キシレンなど)などが用いられる。なかでも、上記中のエーテル系またはエステル系溶媒が好ましい。特に、THF、ジオキサン、1,2-ジメトキシエタン、酢酸エチルがより好ましい。

【0013】本反応で用いられる溶媒の量は、溶媒および3-[(R)-1-ヒドロキシエチル]-4-置換-2-アゼチジノンの種類によって異なるが3-[(R)-1-ヒドロキシエチル]-4-置換-2-アゼチジノン1gに対して、通常1~500ml、好ましくは5~100mlである。本反応では、反応過程において用いる原料化合物[II]の3位の配位が変化することはない。すなわち、原料化合物の3位が $\alpha$ 位である場合は、生成物も $\alpha$ 位であり、原料化合物の3位が $\beta$ 位である場合は、生成物も $\beta$ 位である。かくして得られる3-

[(R)-1-(置換オキシカルボニルオキシ)エチル]-4-置換-2-アゼチジノンは、例えば式【化8】



【式中、 $R^1$ 、 $R^2$ は前記と同意義を有する。】で表わされる化合物であって、それ自体公知またはそれに準じる方法によって単離することができる。例えば、溶媒抽出、濃縮、液性変換、転溶、晶出、再結晶、クロマトグラフィーなどによって単離することができる。

【0014】本発明で得られる3-[(R)-1-(置換オキシカルボニルオキシ)エチル]-4-置換-2-アゼチジノンは、優れた抗菌作用を有するカルバペネム系およびペネム系化合物の合成中間体として用いることができる。本発明の生成物から、カルバペネム系およびペネム系化合物を合成する場合、それ自体公知またはそれに準じる方法によって製造することができる。例えば、ヘテロサイクルズ(Heterocycles)25巻221頁(1987)、ブリテインオブザケミカルソサイアイティオブジャパン(Bulletin of the Chemical Society of Japan)59巻1363頁(1986)、テトラヘドロンレターズ(Tetrahedron Letters)25巻2793頁(1984)、同、26巻89頁(1985)、ケミカルファーマシューティカルブルティン(Cheical & Pharmaceutical Bulletin)37巻2338頁(1989)、ジャーナルオブザケミカルソサイアイティケミカルコミュニケーション(Journal of the Chemical Society Chemical Communication)908頁(1983)、同、821頁(1989)、ヘルベチカキミカアクタ(Helvetica Chimica Acta)69巻1576頁(1986)、特開昭62-263183、同57-146777、同64-22880、同64-22880、同61-47489、同63-303981、同63-287779、同63-188662、同60-104088、同64-43986、特開平1-197483、同3-167187、同3-163081、同2-300187、同2-1490、特願平2-177118などに記載の方法およびそれに準ずる方法を用いて製造することができる。

【0015】以下に実施例および参考例で本発明をさらに詳しく説明する。しかし、これらは本発明を何ら限定するものではない。以下の参考例および実施例のNMRスペクトルは内部標準としてテトラメチルシランを用いてジェミニ(Gemini)200(200MHz)型スペクトルメーターで測定し、全 $\delta$ 値をppmで示した。実施例中の記号は次のような意味を有する。

s : シングレット                      d : ダブルレット  
t : トリプレット                      q : クワルテット  
dd : ダブル    ダブルレット              m : マルチプレット  
br : 幅広い                              J : カップリング  
定数。

#### 【0016】

##### 【実施例】

##### 参考例 1

(3R, 4R) - 4 - アセトキシ - 3 - [(R) - 1 - ヒドロキシエチル] - 2 - アゼチジノン (1.06 g) を乾燥ジクロロメタンに溶かし、氷冷下かき混ぜながら 4 - ジメチルアミノピリジン (1.47 g) を加え、続いてクロロギ酸メチル (3.18 ml) のジクロロメタン溶液 (10 ml) を 5 時間かけて滴下した。滴下終了後同温で 30 分間攪拌した。反応液を希塩酸、食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (シリカゲル 50 g, 酢酸エチル - ヘキサン 1 : 2) で分離精製すると、(3R, 4R) - 4 - アセトキシ - 3 - [(R) - 1 - (アリルオキシカルボニルオキシ) エチル] - 2 - アゼチジノンが 0.054 g、(3R, 4R) - 4 - アセトキシ - 1 - アリルオキシカルボニル - 3 - [(R) - 1 - ヒドロキシエチル] - 2 - アゼチジノンが 0.332 g 及び (3R, 4R) - 4 - アセトキシ - 1 - アリルオキシカルボニル - 3 - [(R) - 1 - (アリルオキシカルボニルオキシ) エチル] - 2 - アゼチジノンが 0.435 g 得られた。

(3R, 4R) - 4 - アセトキシ - 1 - アリルオキシカルボニル - 3 - [(R) - 1 - ヒドロキシエチル] - 2 - アゼチジノン :

IR (Neat) : 2980, 1830, 1750 $\text{cm}^{-1}$

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.37 (3H, d, J=6.2Hz), 2.16 (3H, s), 3.19 (1H, dd, J=1.6 & 6.2Hz), 4.25 (1H, quintet, J=6.2Hz), 4.7-4.8 (2H, m), 5.3-5.5 (2H, m), 5.97 (1H, ddt, J=10.2, 17.2 & 5.8Hz), 6.37 (1H, d, J=1.6Hz)

(3R, 4R) - 4 - アセトキシ - 1 - アリルオキシカルボニル - 3 - [(R) - 1 - (アリルオキシカルボニルオキシ) エチル] - 2 - アゼチジノン :

IR (Neat) : 3000, 1830, 1750 $\text{cm}^{-1}$

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.46 (3H, d, J=6.4Hz), 2.13 (3H, s), 3.34 (1H, dd, J=1.8 & 6.0Hz), 4.6-4.8 (4H, m), 5.18 (1H, dq, J=6.4 & 6.0Hz), 5.3-5.5 (4H, m), 5.8-6.1 (2H, m), 6.56 (1H, d, J=1.8Hz)

##### 【0017】参考例 2

(3R, 4R) - 4 - アセトキシ - 3 - [(R) - 1 - ヒドロキシエチル] - 2 - アゼチジノン (1.04 g) を乾燥 THF (30 ml) に溶かし、ピリジン (0.97 ml) を加え、ついでクロロギ酸アリル (0.64 ml) を加えて 30℃で攪拌した。1 時間毎にクロロギ酸アリル

(3.18 ml) を 3 回追加後、30℃で 2 時間攪拌した。減圧下溶媒留去して得られた残渣に酢酸エチルおよび 1N HCl を加えて振り混ぜた。有機層を分取し、飽和硫酸銅水溶液、飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (シリカゲル 50 g, 酢酸エチル - ヘキサン 1 : 2) で精製すると、(3R, 4R) - 4 - アセトキシ - 3 - [(R) - 1 - (アリルオキシカルボニルオキシ) エチル] - 2 - アゼチジノンが淡黄色油状物として得られた。

##### 【0018】実施例 1

(3R, 4R) - 4 - アセトキシ - 3 - [(R) - 1 - ヒドロキシエチル] - 2 - アゼチジノン (5.19 g) を乾燥 THF (120 ml) に溶かし、2, 6 - ルチジン (6.99 ml) およびピリジン (0.48 ml) を加え、ついでクロロギ酸アリル (3.18 ml) を加えて 30℃で攪拌した。1 時間毎にクロロギ酸アリル (3.18 ml) を 3 回追加後、30℃で 2 時間攪拌した。減圧下溶媒留去して得られた残渣に酢酸エチル (200 ml) および 1N HCl (50 ml) を加えて振り混ぜた。有機層を分取し、飽和硫酸銅水溶液、飽和食塩水で順次洗浄後無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (シリカゲル 140 g, 酢酸エチル - ヘキサン 1 : 2) で精製すると、(3R, 4R) - 4 - アセトキシ - 3 - [(R) - 1 - (アリルオキシカルボニルオキシ) エチル] - 2 - アゼチジノンが淡黄色油状物として 6.95 g (収率 90%) 得られた。

IR (Neat) : 2980, 1790, 1750 $\text{cm}^{-1}$

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.46 (3H, d, J=6.2Hz), 2.12 (3H, s), 3.37 (1H, dd, J=1.4 & 6.8Hz), 4.6-4.7 (2H, m), 5.12 (1H, dq, J=6.8 & 6.2Hz), 5.29 (1H, dq, J=10.4 & 1.4Hz), 5.36 (1H, dq, J=17.4 & 1.4Hz), 5.85 (1H, d, J=1.4Hz), 5.94 (1H, ddt, J=10.4, 17.4 & 5.8Hz), 6.53 (1H, brs)

##### 【0019】実施例 2

(3R, 4R) - 4 - アセトキシ - 3 - [(R) - 1 - ヒドロキシエチル] - 2 - アゼチジノン (1.04 g) を乾燥ジオキサン (30 ml) に溶かし、2, 6 - ルチジン (1.4 ml) およびピリジン (0.1 ml) を加え、ついでクロロギ酸アリル (0.64 ml) を加えて 30℃で攪拌した。1 時間毎にクロロギ酸アリル (3.18 ml) を 4 回追加後、30℃で 2 時間攪拌した。減圧下溶媒留去して得られた残渣に酢酸エチルおよび 1N HCl を加えて振り混ぜた。有機層を分取し、飽和硫酸銅水溶液、飽和食塩水で順次洗浄後無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (シリカゲル 50 g, 酢酸エチル - ヘキサン 1 : 2) で精製すると、(3R, 4R) - 4 - アセトキシ - 3 - [(R) - 1 - (アリルオキシカルボニルオキシ) エチル] - 2 - アゼチジノンが淡黄色



油状物として1.39 g (収率90%) 得られた。

#### 【0020】実施例3

実施例2に於いてジオキサンの代わりに1,2-ジメトキシエタン(30ml)を用いて、同様に反応し後処理すると(3R, 4R)-4-アセトキシ-3-[(R)-1-(アリルオキシカルボニルオキシ)エチル]-2-アゼチジノンが淡黄色油状物として1.42 g (収率92%) 得られた。

#### 【0021】実施例4

実施例2に於いてジオキサンの代わりに酢酸エチル(30ml)を用いて、クロロギ酸アリルを合計2.56mlを同様に反応し後処理すると(3R, 4R)-4-アセトキシ-3-[(R)-1-(アリルオキシカルボニルオキシ)エチル]-2-アゼチジノンが淡黄色油状物として1.31 g (収率85%) 得られた。

#### 【0022】実施例5

実施例1に於いて2,6-ルチジンの代わりに2,4,6-コリジンを用いると、(3R, 4R)-4-アセトキシ-3-[(R)-1-(アリルオキシカルボニルオキシ)エチル]-2-アゼチジノン1.25 g (収率81%) 得られた。

#### 【0023】実施例6

(3R, 4R)-4-アセトキシ-3-[(R)-1-ヒドロキシエチル]-2-アゼチジノン(1.73 g)を乾燥THF(40ml)に溶かし、2,6-ルチジン(2.3ml)およびピリジン(0.08ml)を加え、ついでクロロギ酸p-ニトロベンジル(2.16 g)を加えて30℃で攪拌した。1時間毎にクロロギ酸p-ニトロベンジル(2.16 g)を4回追加後、30℃で2時間攪拌した。減圧下溶媒留去して得られた残渣に酢酸エチルおよび1N HClを加えて振り混ぜた。有機層を分取し、飽和硫酸銅水溶液、飽和食塩水で順次洗浄後無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(シリカゲル80 g, 酢酸エチル-ヘキサン 1:1)で精製すると、(3R, 4R)-4-アセトキシ-3-[(R)-1-(p-ニトロベンジルオキシカルボニルオキシ)エチル]-2-アゼチジノンが無色結晶として3.01 g (収率88%) 得られた。融点79-80℃  
IR (KBr): 3280, 1780, 1750, 1740, 1520 $\text{cm}^{-1}$   
 $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.47(3H, d, J=6.4Hz), 2.12(3H, s), 3.38(1H, dd, J=1.2 & 6.4Hz), 5.16(1H, quintet, J=6.4Hz), 5.25(2H, s), 5.86(1H, d, J=1.2Hz), 6.56(1H, br s), 7.55(2H, d, J=9Hz), 8.24(2H, d, J=9Hz)

#### 【0024】実施例7

(3S, 4S)-4-[(R)-1-(ジフェニルメチルオキシカルボニル)エチル]-3-[(R)-1-ヒドロキシエチル]-2-アゼチジノン(1.06 g)を乾燥THF(30ml)に溶かし、2,6-ルチジン(0.

7ml)およびピリジン(0.05ml)を加え、ついでクロロギ酸アリル(0.32ml)を加えて30℃で攪拌した。1時間毎にクロロギ酸アリル(0.32ml)を4回追加後、30℃で2時間攪拌した。減圧下溶媒留去して得られた残渣に酢酸エチルおよび1N HClを加えて振り混ぜた。有機層を分取し、飽和硫酸銅水溶液、飽和食塩水で順次洗浄後無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(シリカゲル50 g, 酢酸エチル-ヘキサン 1:2)で精製すると、(3S, 4S)-3-[(R)-1-(アリルオキシカルボニルオキシ)エチル]-4-[(R)-1-(ジフェニルメチルオキシカルボニル)エチル]-2-アゼチジノンが無色油状物として1.26 g (収率96%) 得られた。

IR (KBr): 2780, 2950, 1770, 1750, 1730, 1655 $\text{cm}^{-1}$

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.27(3H, d, J=7Hz), 1.29(3H, d, J=7Hz), 2.75-2.90(1H, m), 3.15(1H, dd, J=2 & 8Hz), 3.89(1H, dd, J=2 & 5.6Hz), 4.55-4.65(2H, m), 4.95(1H, m), 5.2-5.4(2H, m), 5.8-6.05(2H, m), 6.86(1H, s), 7.2-7.4(10H, m)

#### 【0025】

【作用】以下に本発明の効果を示すために、(3R, 4R)-4-アセトキシ-3-[(R)-1-ヒドロキシエチル]-2-アゼチジノンとクロロギ酸アリルとを、各種塩基および溶媒存在下で反応させた時の(3R, 4R)-4-アセトキシ-3-[(R)-1-(アリルオキシカルボニルオキシ)エチル]-2-アゼチジノン(G)、(3R, 4R)-4-アセトキシ-1-アリルオキシカルボニル-3-[(R)-1-ヒドロキシエチル]-2-アゼチジノン(H)および(3R, 4R)-4-アセトキシ-1-アリルオキシカルボニル-3-[(R)-1-(アリルオキシカルボニルオキシ)エチル]-2-アゼチジノン(I)の収率(%)を示す。

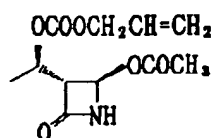
【操作法】(3R, 4R)-4-アセトキシ-3-[(R)-1-ヒドロキシエチル]-2-アゼチジノン(6mmol)を溶媒(20ml)と混合し塩基を加えた後、30℃でクロロギ酸アリル(24mmol)を3.5時間かけて滴下した。30℃で2時間反応後、酢酸エチルで希釈し、1N HCl、硫酸銅水溶液、水で順次洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後溶媒を留去し、得られた残留物中の化合物(G)、(H)および(I)の含量をHPLCで測定し各化合物の収率を算出した。結果を〔表1〕に示す。

HPLCの条件: カラム: Capcell pak C<sub>18</sub>

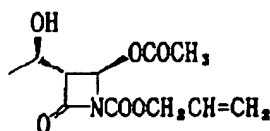
検出器: UV (218nm)

流速: 1.0ml/min

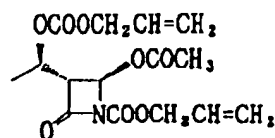
#### 【化9】



(G)



(H)



(I)

【0026】

【表1】

実施例 No.	塩基	溶媒	収率 (%)		
			G	H	I
1	ピリジン+2,6-メチルピリジン	THF	90	0	0
2	〃	ジオキサン	90	0	0
3	〃	1,2-ジメトキシエタン	92	0	0
4	〃	酢酸エチル	85	0	0
5	ピリジン+2,6-メチルピリジン	THF	81	0	0
参考例2	ピリジン	THF	47	0	0
公知方法(1)	4-ジメチルアミノピリジン	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	3.5	21.5	21.3

\*公知方法(1): プリテイン オブ ザ ケミカル ソサイアイティ (Bulletin of the Chemical Society of Japan), 59, 1363 (1986)

〔表1〕より、本発明の方法を用いることによって、3-[(R)-1-ヒドロキエチル]-4-置換-2-アゼチジノンからカルバペネム系およびペネム系抗菌剤の合成中間体として有用な3-[(R)-1-(置換オ

キシカルボニルオキシ)エチル]-4-置換-2-アゼチジノンを選択的に、かつ高収率で得られることがわかる。

【発明の効果】カルバペネム系およびペネム系抗菌剤の合成中間体として有用な3-[(R)-1-(置換オキシカルボニルオキシ)エチル]-4-置換-2-アゼチジノンの工業的に有利な製造法を提供できる。